



УДК: 615.065:616.8  
DOI: 10.37489/2949-1924-0044  
EDN: NUTUUM

НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКАЯ СТАТЬЯ  
SCIENTIFIC METHODOLOGY ARTICLE



# Современные методологические подходы к проведению сравнительных исследований реальной клинической практики на примере анализа изучения препаратов ботулотоксина типа А при лечении синдрома спастичности пациентов детского возраста с церебральным параличом

Архипов В. В. <sup>1,2</sup>, Горячев Д. В. <sup>2</sup>, Соловьева А. П. <sup>2</sup>

<sup>1</sup> - ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация

<sup>2</sup> - ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

## Аннотация

Работа посвящена совершенствованию методологических подходов к проведению исследований реальной клинической практики. В качестве примера исследования реальной клинической практики приводится анализ проведённого сравнительного исследования применения в составе медицинской технологии препаратов ботулинического токсина типа А для лечения синдрома спастичности у детей с детским церебральным параличом. Методологические подходы, предложенные в данном исследовании, могут стать основой для организации и проведения сравнительных клинических исследований препаратов одной фармакотерапевтической группы, способствовать формированию рамочных критериев для исследований реальной клинической практики. Внедрение интегративных методологических подходов к проведению клинических исследований в практику призвано способствовать оптимизации фармакотерапии и повышению эффективности системы здравоохранения.

**Ключевые слова:** исследования реальной клинической практики; методология проведения клинических исследований; ботулинический токсин типа А; синдром спастичности; детский церебральный паралич; эффективность; безопасность; экономическая целесообразность

**Для цитирования:** Архипов В. В., Горячев Д. В., Соловьева А. П. Современные методологические подходы к проведению сравнительных исследований реальной клинической практики на примере анализа изучения препаратов ботулотоксина типа А при лечении синдрома спастичности пациентов детского возраста с церебральным параличом. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2024;2(2):7-15. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0044>. EDN: NUTUUM.

Поступила: 19.04.2024. В доработанном виде: 05.05.2024. Принята к печати: 15.05.2024. Опубликовано: 25.05.2024.

## Modern methodological approaches to comparative real-world studies using the analysis of botulotoxin A drugs for treating spasticity syndrome in children with cerebral palsy

Vladimir V. Arkhipov <sup>1,2</sup>, Dmitry V. Goryachev <sup>2</sup>, Anna P. Solovyova <sup>2</sup>

<sup>1</sup> - Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

<sup>2</sup> - Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

## Abstract

This study aims to improve methodological approaches for conducting research in real-world practice. As an example of a real-world study, we present a comparative study of the use of botulinum toxin type A drugs as a part of medical technology



for the treatment of spasticity syndrome in children with cerebral palsy. The methodological approaches proposed in this study can become the basis for organizing and conducting comparative clinical trials of drugs of the same pharmacotherapeutic group and contribute to the formation of framework criteria for real-world studies. The introduction of integrative methodological approaches to clinical trials in practice is designed to optimize pharmacotherapy and improve the efficiency of the healthcare system.

**Keywords:** real-world study; methodology of clinical trials; botulinum toxin type A; spasticity syndrome; cerebral palsy; efficacy; safety; economic feasibility

**For citation:** Arkhipov VV, Goryachev DV, Solovyova AP. Modern methodological approaches to comparative real-world studies using the analysis of botulotoxin A drugs for treating spasticity syndrome in children with cerebral palsy. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2024;2(2):7-15. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0044>. EDN: NUTUUM.

**Received:** 19.04.2024. **Revision received:** 05.05.2024. **Accepted:** 15.05.2024. **Published:** 25.05.2024.

## Введение / Introduction

Развитие современной системы фармаконадзора диктует необходимость осуществлять её на основе высокотехнологичных методов экспертизы и требует постоянного совершенствования научных подходов к оценке эффективности и безопасности лекарственных препаратов (ЛП). Это должно способствовать увеличению количества современных ЛП, появлению новых медицинских подходов к лечению ранее инкурабельных заболеваний [1].

Рандомизированные контролируемые предрегистрационные клинические исследования являются «золотым стандартом», дают убедительные доказательства эффективности и безопасности лекарственного препарата.

Предрегистрационные исследования определённо имеют ряд преимуществ перед исследованиями реальной клинической практики (ИРКП). К таким преимуществам следует отнести проспективный сбор информации; заранее заданные, чётко определённые исходы; рандомизация и наличие групп контроля, слепой плацебоконтролируемый характер исследования для получения максимально достоверных результатов. Однако существенным недостатком предрегистрационных исследований является то, что в дальнейшем их невозможно воспроизвести в условиях реальной клинической практики [2].

В связи с этим, наряду с рандомизированными контролируемыми клиническими исследованиями (РКИ) всё больший интерес у производителей лекарственных препаратов и специалистов практического здравоохранения стали вызывать исследования реальной клинической практики.

Согласно определению, данному FDA<sup>1</sup> **данные реальной клинической практики** — это информация о состоянии здоровья пациентов и/или об оказании медицинской помощи, полученные из различных источников вне рамок предрегистрационных РКИ.

**Доказательства, собранные в реальной клинической практике**<sup>2</sup> — это клиническое свидетельство об использовании и потенциальных выгодах или рисках применения технологий здравоохранения, полученное в результате анализа данных реальной клинической практики.

Доказательства из реальной клинической практики характеризуются фактическим опытом применения лекарственного препарата, который можно обобщить для целевой популяции. Доказательства формируются в соответствии с планом исследования, планом статистического анализа и интерпретируются соответствующим образом, тогда как данные являются лишь одним из компонентов плана исследования. Доказательства формируются, в то время как данные просто являются источником и сами по себе не являются информативными [3, 4].

Исследование реальной клинической практики (ИРКП) является неинтервенционным исследованием (*англ. non-interventional study*), при этом решение о назначении препарата обычно основано на утверждённых показаниях к применению в соответствии с рутинной практикой, а соответственно, анализ обычно ведётся на основе базы данных или медицинских карт, в которых уже имеются данные об эффективности и безопасности. Другим вариантом являются проспективные исследования, первичные данные собираются в ходе рутинного лечебного процесса.

Следует понимать, что РКИ далеко не всегда могут помочь в решении вопроса о превосходстве одного ЛП перед другим, особенно если речь идёт о сходных по фармакологическому действию препаратах, относящихся, а нередко и не относящихся к одному классу. Причина этого заключается в отсутствии клинических исследований, посвящённых прямому сравнению таких ЛП между собой. Поскольку различия между близкими по свойствам

<sup>1</sup> U. S. Food and Drug Administration. Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. 2017. Accessed July 27, 2020.

<sup>2</sup> U. S. Food and Drug Administration. Framework for FDA's Real-World Evidence Program. 2018. Accessed July 27, 2020.



ЛП могут быть минимальными, для выявления их может потребоваться включение в РКИ огромного количества больных, причём успех в выявлении таких различий вовсе не гарантирован. Инструментом для решения данных проблем может стать внедрение современных организационно-методических моделей исследований реальной клинической практики [6].

Актуальность исследований реальной клинической практики не вызывает сомнений. Однако, разработка дизайна ИРКП требует интегративного комплексного подхода, начиная с формулирования гипотезы, целей и конечных точек исследования, выбора методов исследования и оканчивая тщательной оценкой первичных данных с применением современных методов статистического анализа [5].

Чёткой позиции в отношении степени доказательности данных исследований у регуляторных органов пока нет, но предлагаются рамочные подходы к их проведению. При этом отмечается, что данные ИРКП актуальны, как для исследований безопасности применения ЛС и изучения их сравнительной эффективности, так и для оценки экономической целесообразности использования их в составе комплексных медицинских технологий с учётом региональных особенностей.

Появление на отечественном фармацевтическом рынке различных препаратов ботулотоксина типа А (БТА) и применение при синдроме спастичности при детском церебральном параличе (ДЦП) у детей с 2-х лет, а так же включение препаратов Ботокс®, Диспорт® и Ксеомин® в состав реабилитационной медицинской технологии в ряде учреждений стационарного и амбулаторного звена в РФ, отсутствие данных РКИ по прямому сравнению эффективности и безопасности близких по действию, но не являющихся биоаналогами, препаратов БТА, высокая стоимость комплексной терапии пациентов с ДЦП и социальная значимость данного заболевания стали определяющими факторами для организации и проведения представленного в статье ретроспективного ИРКП.

Спастическая форма ДЦП является самым распространённым и наиболее тяжёлым проявлением этого заболевания [7]. В настоящее время применение препаратов ботулинического токсина типа А для терапии локальной спастичности при ДЦП подтверждено рядом РКИ с уровнем доказательности класса А [8]. Для оценки безопасности и сравнительной эффективности использования различных препаратов БТА был разработан дизайн и осуществлено оригинальное независимое, ретроспективное исследование реальной клинической практики с использованием критериев «эффективность/безопасность» и «затраты/эффективность».

Основные положения данного исследования были опубликованы в специализированных медицинских изданиях ранее [9, 10], а в настоящее время это исследование демонстрирует вариант независимого ретроспективного сравнительного исследования препаратов различных производителей по зарегистрированному показанию в составе биомедицинской технологии в реальной клинической практики, а методологические подходы, представленные в исследовании, могут быть использованы при проведении подобных исследований.

**Цель / objectives:** разработать методологические подходы к проведению исследований реальной клинической практики.

### Задачи исследования / Research objectives

Дать общие представления об организационном этапе, о разработке дизайна, выборе препаратов и методов исследования для проведения ретроспективного сравнительного ИРКП.

На примере анализа ретроспективного клинического исследования по сравнительной оценке препаратов Ботокс®, Диспорт® и Ксеомин® в комплексной терапии синдрома спастичности у детей с ДЦП дать представление о современных методологических подходах к ретроспективным сравнительным ИРКП.

Предложить актуальные для отечественного здравоохранения методологические подходы для сравнительной комплексной оценки препаратов в рамках ИРКП с использованием критериев «эффективность/безопасность» и «затраты/эффективность».

На основании представленного ИРКП, предложить рамочные критерии и схему организации и проведения ретроспективного сравнительного клинического исследования.

### Методы и материалы / Methods and materials

Методологической основой исследования послужили современные принципы исследований реальной клинической практики. Использован информационно-аналитический метод сравнительного анализа норм и требований зарубежных регуляторных систем, законодательства Российской Федерации и правил Евразийского экономического союза.

*Актуальные методологические подходы к проведению ИРКП.* Особое внимание при подготовке к проведению ИРКП следует уделить подготовительному этапу, при этом следует руководствоваться базисными требованиями Надлежащей клинической практики (ICH GCP) для проведения клинических исследований и другими руководящими документами.



Следует помнить о необходимости надлежащего обоснования актуальности исследования, важно учитывать наличие коммуникативных и административных возможностей, заинтересованности в решении поставленных перед исследователями задач, наличие исполнителей и необходимого материально-технического обеспечения.

Существенную роль в успехе проводимого ИРКП имеет выбор характера ИРКП (проспективное, ретроспективное и т.п.), временных диапазонов и детальная проработка дизайна, позволяющего дать максимально объективную оценку по критерию эффективность при использовании различных ЛП, применяемых по данному показанию, как отдельно, так и в составе комплексной терапии или медицинской технологии.

Так на подготовительном этапе исследования по сравнительной оценке препаратов Ботокс®, Диспорт® и Ксеомин® в комплексной терапии синдрома спастичности у детей с ДЦП мы руководствовались изложенными выше принципами. Был проведен системный анализ по проблематике, дано обоснование целесообразности проведения, поставлены задачи. Исходя из поставленных перед исследованием целей и задач было принято решение о его ретроспективном характере, предложен оригинальный дизайн, получено одобрение локального этического комитета, составлено техническое задание, определён круг исполнителей, исследование внесено в план научно-исследовательских работ, заключён договор о научном сотрудничестве с учреждением практического здравоохранения, активно занимающиеся данной проблематикой.

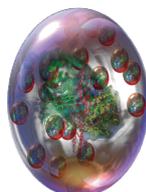
Важным этапом работы является выбор препаратов для проведения сравнительного анализа. При выборе лекарственных препаратов (ЛП) следует учитывать ряд факторов: являются ли они зарегистрированными и разрешены к применению по данным показаниям для лечения заболевания или синдрома в качестве монотерапии и/или в составе биомедицинской технологии; при этом они должны быть сопоставимы по механизму действия и/или фармакологическому эффекту от применения; являются ли они воспроизведёнными или биоаналогичными; при этом важно насколько широкое применение имеют в реальной клинической практике.

При обработке результатов ИРКП следует опираться на методологию системного анализа. Для выявления изменений спектра критериев, при оценке результатов исследования следует использовать наиболее чувствительные статистические методы, в том числе целесообразно использование критериев Хи-квадрат, Пирсона, Данна, Фримана-Холтона, дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса, непараметрического дисперсионного анализа Фридмана, корреляционного анализа с оценкой

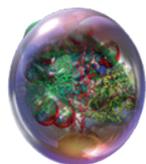
точно-бисериального коэффициента корреляции и с использованием  $t$ -коэффициента Кендалла, методы описательной статистики с учётом вида распределения значений изучаемых параметров.

Особое внимание следует уделять практическому аспекту ИРКП, при этом основным результатом исследования должны стать актуальные для системы здравоохранения рекомендации, позволяющие оптимизировать комплекс лечебных мероприятий и фармакотерапию конкретного заболевания или синдрома.

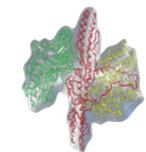
*Анализ ретроспективного исследования реальной клинической практики по сравнительной оценке различных препаратов ботулотоксина типа А при лечении синдрома спастичности у детей.* Для проведения анализируемого исследования были выбраны оригинальные препараты различных производителей — Ботокс®, Диспорт® и Ксеомин®, зарегистрированные в РФ и нашедшие широкое применение по показанию лечение синдрома спастичности у детей с ДЦП. При этом указанные препараты сопоставимы по механизму действия (общему для фармакологической группы препаратов ботулотоксина типа А), не являются биоаналогами и отличаются по своему биологическому строению, размерам и структуре (см. рис. 1).



Ботокс® — имеет свойственную всем молекулам молекулярную массу 900 кДа, и структурированную оболочку, а следовательно, единые, большие относительно других препаратов ботулотоксина типа А размеры



Диспорт® — имеет переменную молекулярную массу от 500 до 900 кДа, молекулы находятся в оболочке, а их размеры существенно отличаются



Ксеомин® — имеет молекулярную массу от 150 до 200 кДа, оболочка у молекул отсутствует, а размеры молекул сопоставимы и существенно меньше, чем у других препаратов ботулотоксина типа А

Рис. 1. Схематичное изображение единиц препаратов Ботокс®, Диспорт® и Ксеомин®  
Fig. 1. Schematic representation of the units of Botox®, Dysport®, and Xeomin®

В комплексном неинтервенционном ретроспективном исследовании проанализировано 169 карт пациентов в возрасте от 2 до 12 лет с ДЦП, проведён комплексный анализ применения препаратов ботулотоксина типа А у детей с выраженным синдромом спастичности в составе биомедицинской технологии, по критерию «эффективность/безопасность»,

который включал выделение базисных критериев и их оценку в динамике по данным медицинской документации, при этом одновременно осуществлялся мониторинг актуальных фармакоэкономических критериев в рамках анализа «затраты/эффективность».

У всех пациентов дозы вводимых препаратов не отличались от средних рекомендуемых значений по причине вовлечённости большего или меньшего количества мышечных элементов. Вся

сопутствующая комплексная терапия осуществлялась в соответствии со стандартами оказания стационарной и амбулаторной медицинской помощи: «Стандарт первичной медико-санитарной помощи при детском церебральном параличе» и «Стандарт специализированной медицинской помощи при детском церебральном параличе», утверждёнными МЗ РФ. Это имеет крайне важное значение при проведении исследований ИРКП для получения условий, позволяющих проводить сравнение.

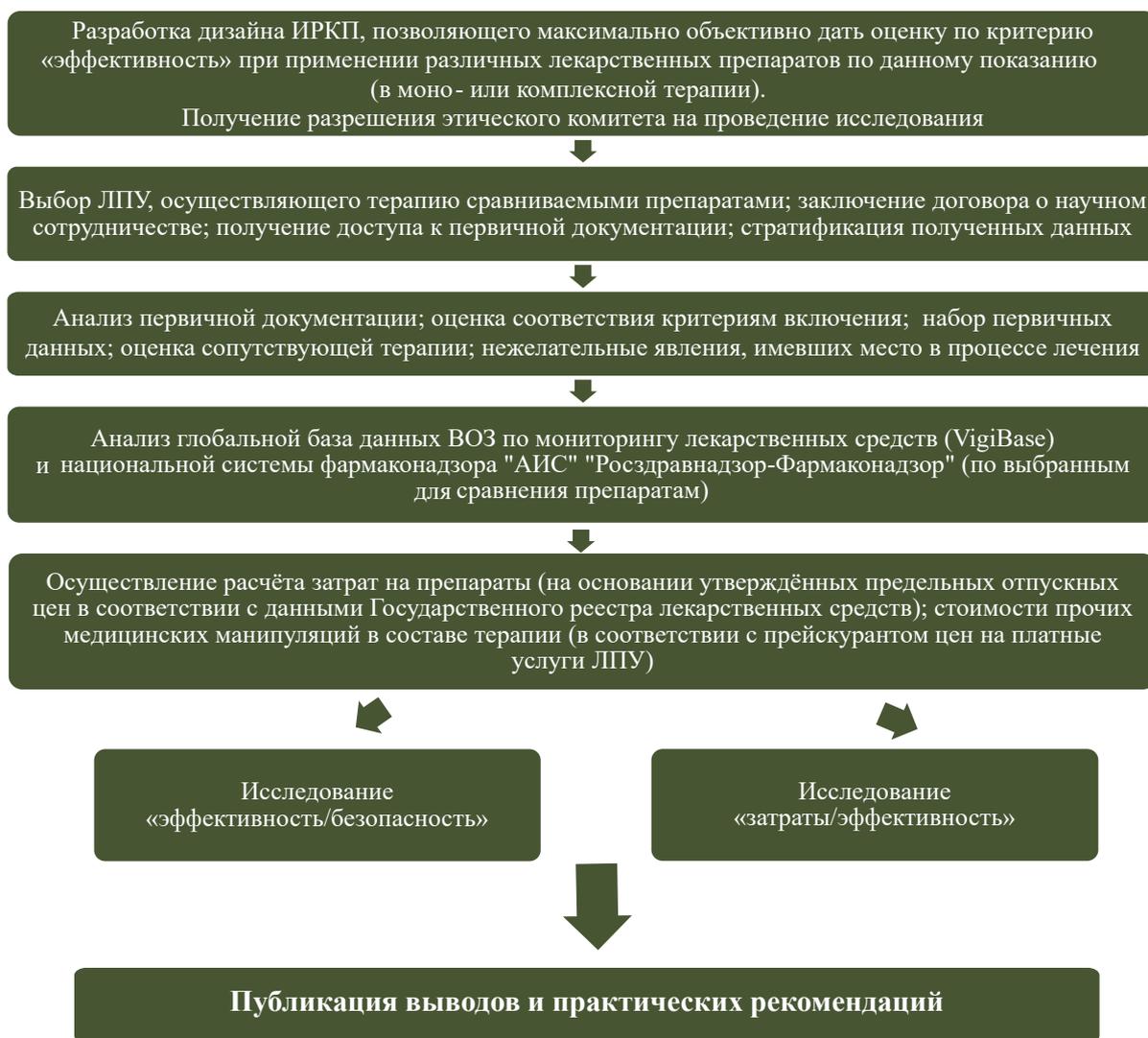


Рис. 2. Пример алгоритма проведения ретроспективного исследования реальной клинической практики  
Fig. 2. Example of an algorithm for conducting a retrospective real-world study

Таким образом, анализируя данное исследование, можно сделать вывод, что оно является неинтервенционным, ретроспективным исследованием реальной клинической практики. Все данные по эффективности и безопасности, используемые при оценке, были представлены в первичной медицинской документации. Однако в этом исследовании, несмотря на наличие данных по эффективности терапии

в историях болезни необходимо было выбрать наиболее чувствительный параметр эффективности, для получения статистически достоверных результатов. Это свидетельствует о важности при планировании ИРКИ тщательного подход к методологии его проведения. Ещё одним крайне важным аспектом для подобных исследований, который хорошо отражён в исследовании применения препаратов



ботулотоксина типа А у детей с выраженным синдромом спастичности, является исследуемая группа пациентов. Охват широкой популяции различной по возрасту и степени тяжести заболевания в исследовании позволяет получить достоверные результаты в исследованиях реальной клинической практики, при этом, помимо прочего позволяет при необходимости провести раздельно сравнение в подгруппах в зависимости от поставленных целей и задач.

Представленное исследование позволяет предложить методологические подходы к проведению сравнительных ретроспективных ИРКП.

На блок-схеме (см. рис. 2) представлены методологические подходы к проведению подобных неинтервенционных сравнительных ретроспективных исследований реальной клинической практики. Эти подходы целесообразны для большинства подобных исследований.

### Обсуждение / Discussion

В работе даны представления о подготовительной работе по проведению сравнительного ретроспективного клинического исследования и проведён анализ неинтервенционного исследования, в ходе которого была проведена комплексная сравнительная оценка различных препаратов ботулотоксина типа А, применявшихся по показанию — спастичность у детей в возрасте от 2-х лет и старше при ДЦП в составе современной медицинской реабилитационной технологии.

Преимуществом ИРКП является то, что оценка эффективности при его проведении может проводиться при сравнении альтернативных вариантов лечения, что часто позволяет выбрать оптимальный вариант и доказать его преимущества. Крайне важно, что подобные исследования могут включать долгосрочную оценку эффективности и безопасности, включая оценку полипрагмазии у широкого круга пациентов.

Исследования реальной клинической практики актуальны и для проведения клинико-экономического анализа и/или анализа влияния на бюджет ЛП, поэтому подобные исследования применимы, в том числе, при включении того или иного препарата в клинические рекомендации, стандарты медицинской помощи, либо пересмотра ранее принятых [11, 12]. В настоящее время данные ИРКП важны при принятии решений при оценке определённой медицинской технологии с целью учёта параметров эффективности и безопасности лечения, характера течения заболевания, качества жизни пациента, а также фармакоэкономических результатов [13].

Исходя из вышеуказанных данных, исследование отечественного опыта применения препаратов БТА соответствует параметрам исследования реальной клинической практики в фармакологии.

Данные, используемые в ИРКП это данные, относящиеся к здоровью пациентов или оказанию медицинской помощи, собираемые из разных источников (RWD). В проведённом исследовании в качестве первичной документации использовались данные медицинских карт, а среди источников для RWD особое значение имеют именно данные медицинских карт в лечебно-профилактических учреждениях. Регуляторными органами FDA и ЕМА это законодательно признано как источник информации, и указано, что применение медицинских карт, в том числе электронных, в конечном итоге приведёт к повышению качества и информативности систем рутинного сбора данных в первичном звене здравоохранения [14].

Одним из требований, предъявляемым к подобным исследованиям, является не только чёткая формулировка цели исследования, конечных точек, плана статистического анализа, но и всесторонняя оценка тех первичных данных, которые будут использованы. Это было продемонстрировано в проведённом исследовании, когда на начальном этапе с использованием метаанализа были валидированы основные оцениваемые параметры, сформулирована основная цель исследования, тщательным образом проведён отбор медицинских карт.

Для обоснования актуальности исследования проведён системный анализ по проблематике, определена цель и поставлены задачи. Исходя из поставленных задач и ретроспективном характере исследования, разработан соответствующий дизайн, составлено техническое задание, заключён договор о научном сотрудничестве с применяющими данную технологию учреждениями практического здравоохранения. Предложен оригинальный алгоритм проведения данного ретроспективного исследования реальной клинической практики, важным методологическим аспектом которого стал выбор критериев оценки эффективности и безопасности лечения синдрома спастичности у детей с ДЦП. Необходимо отметить, что в исследовании была проведена не только сравнительная оценка препаратов ботулинического токсина типа А, а в целом медицинской технологии, одним из компонентов которой стало применение ботулинотерапии, направленной на лечение и реабилитацию детей с церебральным параличом с синдромом спастичности. Общеизвестно, что понятие «медицинская технология» включает методы диагностики, лекарственной и нелекарственной терапии, а также реабилитации и профилактики при определённом заболевании в определённой группе пациентов, поэтому оценка эффективности медицинской технологии в ИРКП является одним из важнейших результатов для выбора стратегии лечения, того или иного лекарственного препарата, других методов лечения,



и соответственно фармакоэкономических параметров, влияющих в конечном счёте на бюджет здравоохранения. Поэтому проведение ИРКП может быть использовано для решения широкого круга поставленных задач, одной из которых может стать установление среди безопасных и эффективных лекарственных медицинских технологий и, в частности, лекарственных препаратов, экономически наиболее эффективных. Так в данном исследовании при сравнительной комплексной оценке препаратов ботулинического токсина типа А, были показаны преимущества и недостатки комплексной терапии. Таким образом, если одной из задач ИРКП является анализ экономической эффективности в комплексной оценке медицинской технологии, то методология проведения описанного исследования может стать примером дизайна подобных исследований.

В отличие от рандомизированных клинических исследований, длительность в которых часто ограничена, в ИРКП, особенно если исследование носит ретроспективный характер, могут войти данные за длительный период наблюдения, что позволяет оценить долгосрочную эффективность, безопасность и нередко отдалённые последствия терапии, поэтому при планировании подобных исследований целесообразно охватывать большие временные промежутки. При оценке долгосрочной безопасности фармакотерапии частота развития и структура нежелательных явлений важно сопоставлять с данными ВОЗ (VigiBase) и базы Росздравнадзора «АИС» Росздравнадзор-Фармаконадзор» для оценки причинно-следственной связи, выявления ранее не зарегистрированных явлений, получения новых данных по переносимости терапии и лекарственному взаимодействию.

Методология данного исследования может стать алгоритмом для проведения комплексных

сравнительных клинических исследований, в том числе препаратов одной фармакологической группы, способствовать выработке рамочных критериев для проведения ретроспективных исследований реальной клинической практики.

В работе предложена универсальная схема организации и поэтапного проведения сравнительных клинических исследований препаратов одной фармакотерапевтической группы, с использованием критериев «эффективность/безопасность», «затраты/эффективность» сформулированы универсальные «рамочные критерии» для подобных клинических исследований.

Следует отметить, что одной из практических целей ИРКП должна стать разработка рекомендаций для практического здравоохранения, позволяющих оптимизировать лечение и проводить рациональную фармакотерапию.

## Выводы / Conclusions

Предложенные методологические подходы для сравнительной комплексной оценки с использованием критериев «эффективность/безопасность», «затраты/эффективность» универсальны для проведения пострегистрационных исследований широкого круга лекарственных препаратов, имеющих единичные показания к применению, и актуальных для отечественного здравоохранения.

Ретроспективное исследование по сравнительной оценке различных препаратов ботулотоксина типа А при лечении синдрома спастичности у детей иллюстрирует основные методологические подходы и может лежать в основе алгоритма проведения исследований реальной клинической практики, соответствуя рамочным международным критериям, предъявляемым к таким исследованиям.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Архипов В. В. — концепция и дизайн работы, сбор и обработка материала; Горячев Д. В. — критический анализ, утверждение варианта для публикации; Соловьева А. П. — сбор и обработка материала, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи, выполнение оперативного вмешательства редактирование.

### Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

## ADDITIONAL INFORMATION

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

### Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Arkhipov V. V. — concept and design of the work, collection and processing of material; Goryachev D. V. — critical analysis, approval of the version for publication; Solovyova A. P. — collection and processing of material, writing the text, responsibility for the integrity of all parts of the article, performing surgical interventions, editing.

### Financing

The work was carried out without sponsorship.



## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Архипов Владимир Владимирович** — д. м. н., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, медицинский факультет, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация  
**e-mail:** arkipov2005@rambler.ru  
 <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>  
 РИНЦ SPIN-код: 6658–7099

**Горячев Дмитрий Владимирович** — д. м. н., директор ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация  
**e-mail:** Gorachev@expmed.ru  
 <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>  
 РИНЦ SPIN-код: 9689–2901

**Соловьева Анна Петровна** — к. м. н., главный эксперт управления №2 по эффективности и безопасности лекарственных средств, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация  
*Автор, ответственный за переписку*  
**e-mail:** Soloviova@expmed.ru  
 <https://orcid.org/0000-0001-9244-8934>  
 РИНЦ SPIN-код: 1486–4850

## Список литературы/References

1. Darrow JJ, Avorn J, Kesselheim AS. FDA Approval and Regulation of Pharmaceuticals, 1983-2018. *JAMA*. 2020 Jan 14;323(2):164-176. doi: 10.1001/jama.2019.20288. Erratum in: *JAMA*. 2020 Feb 11;323(6):573.
2. Гольдина Т.А., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., Боровская В.Г. Обзор исследований реальной клинической практики. *Качественная клиническая практика*. 2021;(1):56-63. [Goldina TA, Kolbin AS, Belousov DYU, Borovskaya VG. Review of real-world data study. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(1):56-63. (In Russ.)] <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-56-63>.
3. Makady A, de Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W; (on behalf of GetReal Work Package 1). What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews. *Value Health*. 2017 Jul-Aug;20(7):858-865. doi: 10.1016/j.jval.2017.03.008.
4. Garrison LP Jr, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and

## ABOUT THE AUTHORS

**Vladimir V. Arkhipov** — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Belgorod State National Research University; Scientific Center for Expert Evaluation of Medical Use Products, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation  
**e-mail:** arkipov2005@rambler.ru  
 <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>  
 RSCI SPIN-code: 6658–7099

**Dmitry V. Goryachev** — Doctor of Medical Sciences, director of Scientific Center for Expert Evaluation of Medical Use Products, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation  
**e-mail:** Gorachev@expmed.ru  
 <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>  
 RSCI SPIN-code: 9689–2901

**Anna P. Solovyova** — Ph. D., chief expert of Department No. 2 on the effectiveness and safety of drugs, Scientific Center for Expert Evaluation of Medical Use Products, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

### Corresponding author

**e-mail:** Soloviova@expmed.ru  
 <https://orcid.org/0000-0001-9244-8934>  
 RSCI SPIN-code: 1486–4850

5. Солодовников А.Г., Сорокина Е.Ю., Гольдина Т.А. Данные рутинной практики (real-world data): от планирования к анализу. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2020;(3):9-16. [Solodovnikov AG, Sorokina EYu, Goldina TA. Real-world data: from planning to analysis. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2020;(3):9-16. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/medtech2020410319>.
6. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. Еще раз об иерархии доказательств в медицине, или можно ли с помощью наблюдательных исследований решить вопрос о выборе наиболее эффективного и безопасного препарата. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(2):270-274. [Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP. Once again about the hierarchy of evidence in medicine, or is it possible with the help



- of observational studies to solve the question of choosing the most effective and safe drug. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):270-274. (In Russ.).
7. Змановская В.А., Левитина Е.В., Попков Д.А., Буторина М.Н., Павлова О.Л. Длительное применение препарата ботулинического токсина типа А: Диспорт® в комплексной реабилитации детей со спастическими формами паралича. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;7:33-36. [Zmanovskaya VA, Levitina EV, Popkov DA, Butorina MN, Pavlova OL. Long-term use of botulinum toxin type A: Dysport® in the complex rehabilitation of children with spastic forms of paralysis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014; 7: 33-36. (In Russ.)].
  8. Eams NWA, Barker R, Gracham K et al. The effect of botulinum toxin type A on gastrocnemius length: magnitude and duration of response. *Dev. Med. Child Neurol*. 1999;(41):226-232.
  9. Соловьева А.П., Архипов В.В., Горячев Д.В. Проведение сравнительной клинико-фармакологической оценки фармакотерапии препаратами ботулинического токсина типа А у детей с детским церебральным параличом с выраженным синдромом спастичности. *Российский медицинский журнал*. 2019;25(5):293-302. [Solovyova AP, Arkhipov VV, Goryachev DV. Carrying out a comparative clinical and pharmacological evaluation of pharmacotherapy with botulinum toxin type A preparations in children with cerebral palsy with severe spasticity syndrome. *Russian medical journal*. 2019;25(5):293-302. (In Russ.)]
  10. Архипов В.В., Горячев Д.В., Чебаненко Н.В., Соловьева А.П. Проведение сравнительной оценки переносимости и риска фармакотерапии препаратами ботулинического токсина типа А у детей с ДЦП с выраженным синдромом спастичности. *Российский медицинский журнал*. 2020;26(1):33-40. [Arkhipov VV, Goryachev DV, Chebanenko NV, Solovyova AP. Conducting a comparative assessment of tolerance and risk of pharmacotherapy with botulinum toxin type A in children with cerebral palsy with severe spastic syndrome. *Russian medical journal*. 2020;26(1):33-40. (In Russ.)]
  11. Lee W, Dayer V, Jiao B, et al. Use of real-world evidence in economic assessments of pharmaceuticals in the United States. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2021 Jan;27(1):5-14. DOI: 10.18553/jmcp.2021.27.1.005.
  12. Борзова М.А. Данные реальной клинической практики: обобщенные регуляторные подходы ЕС и Японии. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2(1):11-16. [Borzova M.A. Real-world data: general regulatory approaches in the EU and Japan. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2(1):11-16. (In Russ.)] <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-7>
  13. Гольдина Т.А., Суворов Н.И. Исследования рутинной клинической практики: от получения данных к оценке медицинских технологий и принятию решений в здравоохранении. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2018;1(31):21-29 [Goldina TA, Suvorov NI. Routine Clinical Practice Research: From Data Acquisition to Medical Technology Assessment and Healthcare Decision Making. *Medical technologies. Evaluation and choice*. 2018;1(31):21-29 (In Russ.)]
  14. Vassall A, Mangham-Jefferies L, Gomez GB, Pitt C, Foster N. Incorporating Demand and Supply Constraints into Economic Evaluations in Low-Income and Middle-Income Countries. *Health Econ*. 2016 Feb;25 Suppl 1(Suppl Suppl 1):95-115. doi: 10.1002/hec.3306.